

⑯ 日本国特許庁

公開特許公報

⑪ 特開昭 51-8287

⑬ 公開日 昭51. (1976) 1.23

⑭ 特願昭 49-80506

⑮ 出願日 昭49. (1974) 7.13

審査請求 未請求 (全6頁)

序内整理番号

7306 44
6736 44

⑯ 日本分類

16 E4644
16 E622

⑰ Int.C12

C07D 239/02
C07D 401/04
C07D 401/05
C07D 409/34
C07D 431/06
C07D 491/041
(C07D 401/04
C07D 239/74

最終頁へつづく

方式
審査 (1)

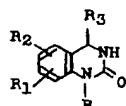
明細書

1. 発明の名称

キナゾリノン誘導体及びその塩の製造法

2. 特許請求の範囲

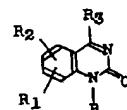
一般式



[式中、R₁およびR₂は各々水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、低級アルカノイル基、-CON<^{R₆}_{R₅}-, -N<^{R₄}_{R₅}-(ここでR₄およびR₅は各々低級アルキル基を意味するが、R₄およびR₅は隣接する水素原子と共にモルホリノ基またはピペリジノ基を形成することもできる。)を意味し、またR₁およびR₂は共にメチレンジオキシ基であってもよく、さらにR₅はフェニル基、ハロフェニル基、低級アルコキシフェニル基、ビリジル基またはチエニル基を、Rは低級アルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、低級シクロアルキルアルキル基、アルアルキル基、低級アルコキシアルキル基、低級ハロアルキル基または低級ヒドロキシアルキル基を意味する。]

ニル基、ニトロフェニル基、低級アルキルフェニル基、低級アルコキシフェニル基、ビリジル基またはチエニル基を、Rは低級アルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、低級シクロアルキルアルキル基、アルアルキル基、低級アルコキシアルキル基、低級ハロアルキル基または低級ヒドロキシアルキル基を意味する。]

であらわされる化合物を塩基の存在下または非存在下に塩基または臭素と作用させることを特徴とする一般式



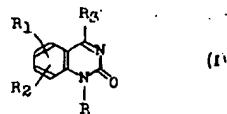
[式中、R₁、R₂、R₃およびRは前記と同じ意味を有する。]

であらわされるキナゾリノン誘導体の製造法

3. 発明の詳細な説明

本発明はキナゾリノン誘導体の製造法に関するものである。

さらに詳しくいえば、本発明は一般式(I)。



[式中、R₁およびR₂は各々水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、低級アルカノイル基、-CON<^{R₄}_{R₅}または-N<^{R₄}_{R₅}（ここで、R₄およびR₅は各々低級アルキル基を意味するが、R₄およびR₅は隣接する窒素原子と共にモルホリノ基またはピペリジノ基を形成することもできる。）を意味し、またR₁およびR₂は共にメチレンジオキシ基であってもよく、さらにR₃はフェニル基、ハロフェニル基、ニトロフェニル基、低級アルキルフェニル基、低級アルコキシフェニル基、ピリジル基またはチエニル基を、Rは低級アルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基が挙げられ、アルアルキル基としてはたとえばベンジル、ハロベンジル、低級アルキルベンジルがあげられ、低級アルカノイルオキシ基としてはたとえばアセトキシ、プロピオニルオキシ基等があげられる。さらに低級シクロアルキルアルキル基、低級アルコキシアルキル基、低級アルキルチオアルキル基及び低級アルカノイルオキシアルキル基は各々1個のシクロアルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基または低級アルカノイルオキシ基で置換された低級アルキル基を意味し、低級ヒドロキシアルキル基としては、たとえばヒドロキシメチル、ヨーヒドロキシエチル、ヨーヒドロキシプロピル基等が含まれる。

本発明にいうハロゲン原子とは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を含み、低級ハロアルキル基としては、クロロエチル、ジクロロエチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、プロモエチル、ヨ、ヨ、ヨ、ヨ、ヨーペンタフルオロプロピル基等があげられる。

特開昭51-8287(2)

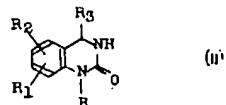
ル基、低級シクロアルキルアルキル基、アルアルキル基、低級アルコキシアルキル基、低級ハロアルキル基または低級ヒドロキシアルキル基を意味する。)

であらわされるヨウ素(ノハ)一キナゾリノン誘導体の製造法に関する。

前記一般式(I)において、アルキルという表現は直鎖状または分岐状のアルキルを意味し、低級アルキル基としては、たとえばメチル、エチル、ローブロビル、イソブロビル、ローブチル、イソブチル基等があげられ、低級アルコキシ基としては、たとえばメトキシ、エトキシ、ローブロボキシ、イソブロボキシ、ローブトキシ、イソブトキシ等があげられる。低級アルケニル基としては、たとえばアリル、ブロベニル、イソブロベニル、メタリル、ノーメチルブロベニル、ヨーメチルブロベニル等があげられ、シクロアルキル基としては、たとえばシクロブロビル、シクロブチル、シクロベンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル基等

本発明の方法によって得られる前記一般式(I)のキナゾリノン誘導体は消炎作用、鎮痛作用、抗ウィルス作用等の優れた薬理作用を有し、医薬として有用である。本発明はこのような価値ある化合物の有利な製造法を提供するものである。既に、ヨウ素ヒドロヨウ素(ノハ)一キナゾリノン誘導体を過マンガン酸カリウム、二酸化マンガン等の重金属酸化物またはその塩を用いて酸化的に3,4位に二重結合を導入する方法は、例えば特公昭47-48396号公報等によって公知である。しかし、該方法で用いる試薬は比較的高価であるうえ、重金属化合物であるために工業的規模で製造する場合、公害上問題の問題が生じる。しかるに本発明の方法によれば、このような問題点が解消されるばかりでなく、緩和な条件で高収率かつ高純度で目的物を得ることができる。しかも操作的に極めて簡便であるため、本発明方法は非常に優れた工業的製法であると言える。

すなわち、本発明は一般式(I)



[式中、R₁、R₂、R₃およびRは前記と同じ意味を有する。]

であらわされる化合物を、塩基の存在下または非存在下に塩基または臭素と作用させることによって、前記一般式(II)のキナゾリノン誘導体またはその塩を得る方法である。

本反応は、不活性溶媒中常温または加熱することによって実施される。

本反応に使用される塩基としては、たとえば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸カリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム^{tert}-ブロトキシド、トリエチルアミン、ピリジンなどがあげられる。

不活性溶媒としては、たとえばメタノール、エタノール、イソブロバノール、ローブタノール

特開昭51-8287(3)

ル、^{tert}-ブタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、水、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、トリクロロエタン、ベンゼン、トルエン等及びこれらの混合物が適当である。

本発明において、塩基または臭素は等モル量もしくはやや過剰を使用するが、あらかじめ水酸化ナトリウムや水酸化カリウム等の水酸化アルカリと常法により処理して、たとえば次亜塩素酸ナトリウム、次亜臭素酸カリウム、次亜塩素酸^{tert}-ブチル等の次亜ハロゲン酸誘導体として用いることもできる。

本反応において、^{tert}-ハロ置換体が中間体として単離されることがあるが、このものは加熱するか、塩基と処理することにより容易に本発明の目的化合物に変換することができる。

次に実施例をあげて本発明の方法をさらに詳しく説明するが、もちろん本発明はこれらのみに限定されることはない。

実施例1

ノーシクロプロビルメチル-4-フェニル-6-クロロ-2,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン 3.13g をメタノール 60 mL に加熱溶解し、これに臭素 3.8g を 40~65°C で滴下した後 1 時間攪拌して還流した。溶媒を減圧下に留去するとノーシクロプロビルメチル-4-フェニル-6-クロロ-2(1H)-キナゾリノンの臭化水素酸塩を得られた。これに液アンモニア水 50 mL を加えて攪拌し、無色沈殿をろ取して水洗後乾燥すると、ノーシクロプロビルメチル-4-フェニル-6-クロロ-2(1H)-キナゾリノン 3.06g が得られた。融点 196.5~197°C (分解)

実施例2

ノーシクロプロビルメチル-4-フェニル-6-メトキシ-2,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン 3.08g および水酸化ナトリウム 0.8g をメタノール 30 mL に加熱溶解し、これに塩基および水酸化ナトリウム溶液から調製された次亜塩素酸ナトリウム溶液(有効塩素 1.2%) 1.5g を 65~70°C で徐々に加えて 70°C で 1 時間攪拌した。冷却後、水 30 mL を加えて攪拌下に氷冷すると黄色結晶が析出した。これをろ取して水洗後乾燥するとノーシクロプロビルメチル-4-フェニル-6-メトキシ-2(1H)-キナゾリノン

実施例3

ノーシクロプロビルメチル-4-フェニル-6-メトキシ-2,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン 3.08g をジオキサン 15 mL に加熱溶解し、これに臭素 3.8g を滴下して 75~80°C で 1 時間攪拌した。室温に冷却して

2.9 g が得られた。融点 114~115°C

実施例 4

ノ-（2, 2, 2-トリフルオロエチル）-4-フェニル-4-クロロロース、4-ジヒドロ-2（ノ-）-キナゾリノン 3.41 g をメタノール 20 mL 中加熱溶解し、約 60°C で奥素 4.0 g のメタノール 5 mL 溶液を滴下した後、0°C で 2 時間攪拌した。次いで 10% 塩酸ソーダ水溶液を滴下して中和し、冷却後、析出晶をろ過し、水洗して乾燥すると、ノ-（2, 2, 2-トリフルオロエチル）-4-フェニル-4-クロロロース（ノ-）-キナゾリノンの無色結晶 3.05 g が得られた。融点 183.5~184.5°C

実施例 5

実施例 1~4 の方法に準じて操作することによって下記の化合物が得られた。

ノ-シクロプロビルメチル-4-フェニル-2（ノ-）-キナゾリノン

融点 154~155°C

ノ-シクロプロビルメチル-4-フェニル

ナゾリノン 融点 166~167°C

ノ-シクロプロビルメチル-4-フェニル-4-アセチル-2（ノ-）-キナゾリノン
融点 194~195°C

ノ-シクロプロビルメチル-4-フェニル-6, 8-ジクロロ-2（ノ-）-キナゾリノン
融点 158~159°C

ノ-シクロプロビルメチル-4-フェニル-7, 8-メチレンジオキシ-2（ノ-）-キナゾリノン
融点 228~229°C

ノ-シクロプロビルメチル-4-（2-フルオロフェニル）-4-クロロロース（ノ-）-キナゾリノン
融点 168~169°C

ノ-シクロプロビルメチル-4-（p-二トロフェニル）-4-メトキシ-2（ノ-）-キナゾリノン
融点 147~149°C

ノ-シクロプロビルメチル-4-（2-トルリル）-4-クロロロース（ノ-）-キナゾリノン
融点 204~205°C

ノ-シクロプロビルメチル-4-（p-ト

特開昭51-8287(4)
ノ-ブロモモース（ノ-）-キナゾリノン
融点 163~164°C

ノ-シクロプロビルメチル-4-フェニル-4-メチル-2（ノ-）-キナゾリノン
融点 m.p. 126~127°C

ノ-シクロプロビルメチル-4-フェニル-4-メトキシ-2（ノ-）-キナゾリノン
融点 149~150°C

ノ-シクロプロビルメチル-4-フェニル-4-メチルチオ-2（ノ-）-キナゾリノン
融点 133~134°C

ノ-シクロプロビルメチル-4-フェニル-4-メチルスルホニル-2（ノ-）-キナゾリノン
融点 186~187°C

ノ-シクロプロビルメチル-4-フェニル-4-ニトロ-2（ノ-）-キナゾリノン
融点 172~173°C

ノ-シクロプロビルメチル-4-フェニル-4-トリフルオロメチル-2（ノ-）-キナゾリノン
融点 266~267°C

リル）-4-メトキシ-2（ノ-）-キナゾリノン
融点 136~138°C

ノ-シクロヘキシルメチル-4-フェニル-4-ニトロ-2（ノ-）-キナゾリノン
融点 201~203°C

ノ-シクロヘキシル-4-フェニル-4-ニトロ-2（ノ-）-キナゾリノン
融点 186~187°C

ノ-シクロプロビルメチル-4-（2-ビリジル）-4-クロロロース（ノ-）-キナゾリノン
融点 120~121°C

ノ-シクロプロビルメチル-4-（2-チエニル）-4-メトキシ-2（ノ-）-キナゾリノン
融点 145~146°C

ノ-メチル-4-フェニル-4-ニトロ-2（ノ-）-キナゾリノン
融点 266~267°C

ノ-メチル-4-フェニル-4-クロロロース（ノ-）-キナゾリノン
融点 220~221°C

ノーメチル-4-フェニル-4-アセチル-2(1H)-キナゾリノン	融点 216~217°C	ノーアソブロビル-4-フェニル-5,7-ジメチル-2(1H)-キナゾリノン	融点 145~146°C
ノーメチル-4-(p-メトキシフェニル)-4-クロロ-2(1H)-キナゾリノン	融点 214~215°C	ノーアソブロビル-4-フェニル-6-メチルアミノ-2(1H)-キナゾリノン	融点 167~168°C
ノーエチル-4-フェニル-4-クロロ-2(1H)-キナゾリノン	融点 147~148°C	ノーアリル-4-フェニル-6-ニトロ-2(1H)-キナゾリノン	融点 201~202°C
ノーアソブロビル-4-フェニル-4-メトキシ-2(1H)-キナゾリノン	融点 140~142°C	ノーベンジル-4-フェニル-6-ニトロ-2(1H)-キナゾリノン	融点 173~174°C
ノーアソブロビル-4-フェニル-4-メトキシ-2(1H)-キナゾリノン	融点 134~136°C	ノーオーメチルベンジル-4-フェニル-6-ニトロ-2(1H)-キナゾリノン	融点 200~201°C
ノーアソブロビル-4-フェニル-4-メチル-2(1H)-キナゾリノン	融点 141~142°C	ノーメトキシメチル-4-フェニル-6-クロロ-2(1H)-キナゾリノン	融点 165~166°C
ノーアソブロビル-4-フェニル-4-ニトロ-2(1H)-キナゾリノン	融点 189~190°C	ノーエトキシエチル-4-(オーフルオロフェニル)-4-クロロ-2(1H)-キナゾリノン	融点 146~147°C
ノーエトキシエチル-4-フェニル-4-ニトロ-2(1H)-キナゾリノン	融点 138~139°C	ノーエトキシエチル-4-フェニル-6-メチル-2(1H)-キナゾリノン	融点 157~158°C
ノーエトキシエチル-4-フェニル-4-ニトロ-2(1H)-キナゾリノン	融点 119~120°C	ノーオーメチルベンジル-4-フェニル-6-メチル-2(1H)-キナゾリノン	融点 207~208°C
ノーエトキシエチル-4-フェニル-4-ニトロ-2(1H)-キナゾリノン	融点 190~191°C	ノーオーメチルベンジル-4-フェニル-6-メチル-2(1H)-キナゾリノン	融点 178~179°C
ノーエトキシエチル-4-フェニル-4-ニトロ-2(1H)-キナゾリノン	融点 197~198°C	ノーオーメチルベンジル-4-フェニル-6-メチル-2(1H)-キナゾリノン	融点 175~176°C
ノーエトキシエチル-4-フェニル-4-ニトロ-2(1H)-キナゾリノン	融点 181~182°C	ノーエトキシエチル-4-フェニル-6-メチル-2(1H)-キナゾリノン	融点 157~158°C
ノーエトキシエチル-4-フェニル-4-クロロ-2(1H)-キナゾリノン	融点 183~184°C	ノーエトキシエチル-4-フェニル-6-メトキシ-2(1H)-キナゾリノン	融点 224~225°C
ノーエトキシエチル-4-フェニル-4-メトキシ-2(1H)			

5. 添付書類の目録

(1) 明細書 1通 / 8 頁

(2) 委任状 1通

庁内整理番号

6. 前記以外の発明者、特許出願人または代理人

(1) 発明者

住 所 兵庫県西宮市西広町4番1-101号
氏 名 諸岡茂昭

住 所 兵庫県尼崎市上の島字笠の池433-13
氏 名 小柴正雄

住 所 兵庫県宝塚市宝塚月見山1丁目6番1号
氏 名 はり葉茂徳

住 所 兵庫県西宮市川東町10番4号
氏 名 山本久美

⑤日本分類

⑤① Int.CI?

(C07D 213/03)
(C07D 401/06)
(C07D 239/02)
(C07D 295/18)
(C07D 409/04)
(C07D 239/00)
(C07D 333/10)
(C07D 413/06)
(C07D 239/00)
(C07D 295/18)
(C07D 491/04)
(C07D 239/00)
(C07D 317/00)